

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. August 2001 (30.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/62268 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 38/15,  
47/22, 47/10, 47/14, A61P 33/00, A61K 38/12

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/01392

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Februar 2001 (09.02.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 08 128.2 22. Februar 2000 (22.02.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KALBE, Jochen  
[DE/DE]; Immigratherstrasse 58a, 42799 Leichlingen  
(DE). TRÄUBEL, Michael [DE/DE]; Turmstrasse  
11, 50733 Köln (DE). VON SAMSON-HIMMELST-  
JERNA, Georg [DE/DE]; Neuenkamperstrasse 21, 42657  
Solingen (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europa  
Ring 54, 51109 Köln (DE). STEGEMANN, Michael  
[DE/DE]; c/o Hof Postkamp 13 a, 24161 Altenholz (DE).  
MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grundermühle 2, 51381  
Leverkusen (DE).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.



**WO 01/62268 A1**

(54) Title: ENDOPARASITICIDAL AGENTS

(54) Bezeichnung: ENDOPARASITIZIDE MITTEL

(57) Abstract: The invention relates to endoparasiticide agents which can be applied topically. Said agents contain cyclic and open-chained depsipeptides consisting of amino acids and hydroxycarboxylic acids as the components and containing between 6 and 30 ring or chain atoms. The invention also relates to the production of said agents and to their use as endoparasitides.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind topisch applizierbare endoparasitizide Mittel, die cyclische und offenkettige Depsipeptide, bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Bausteine und 6 bis 30 Ring- oder Kettenatome enthalten, deren Herstellung und Verwendung als Endoparasitika.

### Endoparasitizide Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft transdermal applizierbare Mittel, enthaltend  
5 cyclische Depsipeptide, ihre Herstellung und Verwendung zur Bekämpfung von Endoparasiten.

Ein cyclisches Depsipeptid PF1022 und seine Wirkung gegen Endoparasiten ist bekannt aus EP-A 382 173.

10

Weitere cyclische Depsipeptide und ihre endoparasitizide Wirkung sind Gegenstand der deutschen Patentanmeldungen DE-A 4 317 432.9; DE-A 4 317 457.4; DE-A 4 317 458.2.

15

In der Patentschrift US 3 004 894 werden Mittel enthaltend antibiotische Wirkstoffe zum Einsatz durch Injektion beschrieben. Diese Mittel unterscheiden sich daher grundlegend von den erfindungsgemäßen Mitteln.

20

Enhancer für transdermale Penetration werden in der Patentanmeldung EP-A 0 268 460 beschrieben. Diese Stoffe sind aber nicht als Lösungsmittel für Depsipeptide geeignet und können daher höchstens als tensidischer Zusatz für transdermale Mittel betrachtet werden.

25

Die Wirkungshöhe und/oder Wirkungsdauer der vorbekannten Mittel ist jedoch, insbesondere gegen bestimmte Organismen und/oder bei niedrigen Anwendungskonzentrationen, nicht in allen Anwendungsgebieten völlig zufriedenstellend.

30

Wegen der vielfältigen Anforderungen an moderne Arzneimittel, beispielsweise was Wirkhöhe, Wirkdauer, Wirkspektrum, Anwendungsspektrum, Toxizität, Kombination von Wirkstoffen, Kombination mit Formulierungshilfsmitteln und wegen des möglichen Auftretens von Resistenzen kann die Entwicklung neuer Arzneimittel nie als

abgeschlossen betrachtet werden, und es besteht beständig ein hoher Bedarf an neuen Mitteln, die zumindest in Teilaspekten Vorteile gegenüber den bekannten Mitteln bringen.

- 5 Um dem Tierhalter eine möglichst einfache Applikation endoparasitischer Wirkstoffe zu ermöglichen, ist es zudem wünschenswert ein transdermal applizierbares Mittel zu Verfügung zu stellen

- 10 Wie aus der Literatur bekannt ist, sind Moleküle mit Molekulargewichten >1000 u äußerst schlecht bei topischer Applikation durch die Haut zu penetrieren. Besonders schlecht penetrieren Peptide oder Proteine mit größeren Molekulargewichten (Cevc et al, Exp. Opin. Invest Drugs 1997 6, 12; Pharmazeutische Technologie, Bauer, Frömming, Führer, 1993, S. 364, Thieme Verlag; Gurny, Teubner, Dermal and Transdermal Drug Delivery, 1993, S. 131, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft). Die  
15 Penetration ist jedoch bei endoparasitiziden Wirkstoffen Voraussetzung, da sie gegen Endoparasiten im Magen-Darm-Trakt zur Wirkung kommen sollen.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind topical und transdermal applizierbare, endoparasitizide Mittel, die cyclische Depsipeptide, bestehend aus Aminosäuren und  
20 Hydroxycarbonsäuren als Bausteine, und 6 bis 30 Ring- oder Kettenatome enthalten.

- Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die zuvor genannten Depsipeptide (mit Molgewichten >1000 u), wenn sie in Form der erfindungsgemäßen Mitteln topisch appliziert werden, bei Tieren, wie z.B. bei Hunden oder Katzen, vollständige pharma-  
25 zeutische Wirksamkeit zeigen.

- Weiterhin war es überraschend, dass die Depsipeptide in den erfindungsgemäßen Mitteln langanhaltende Stabilität zeigen, während in bekannten topischen Formulierungen (wie z.B. in EP A 0 682 869 beschrieben) ein äußerst schneller Abbau erfolgt.  
30

Außerdem zeigen die erfindungsgemäßen Mittel im Gegensatz zu den bekannten Mitteln vollständige biologische Wirksamkeit.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind:

5

1. Mittel enthaltend cyclische Depsipeptide allein oder in Mischung mit anderen Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch enthalten und diese Mittel zur topischen Anwendung bei Tieren geeignet sind.

10

2. Mittel gemäß Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie 1,2-Isopropylidenglycerin enthalten.

15

3. Mittel gemäß Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie 1,2-Isopropylidenglycerin sowie Benzylalkohol und/oder Propylenglykoldiacetat enthalten.

4. Mittel gemäß Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Benzylalkohol und Propylenglykoldiacetat enthalten.

20

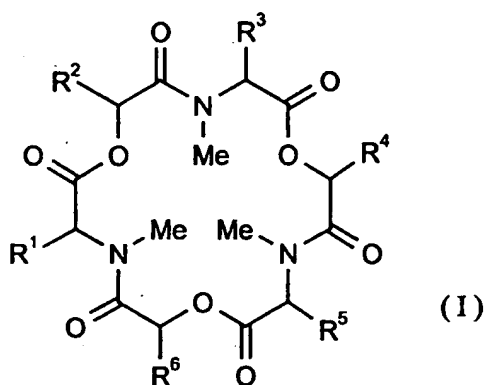
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner die Herstellung topical applizierbarer endoparasitizider Mittel, die cyclische Depsipeptide, bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und 6 bis 30 Ring- oder Kettenatomen, enthalten.

25

Bevorzugte cyclische Depsipeptide sind solche mit 18-24 Ringatomen, insbesondere mit 24 Ringatomen.

Zu den Depsipeptiden mit 18 Ringatomen zählen Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

30



in welcher

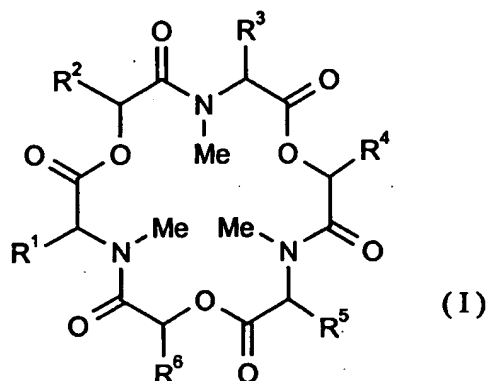
5  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für Wasserstoff geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy, stehen,

15

20  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),



5

in welcher

- R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxy-ethyl, Mercapto-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Arylalkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxy-carbonylmethyl, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methyl-

20

- aminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, Guanido-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Guanidopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylamino-propyl, tert.-Butoxycarbonylamino-butyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminopropyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann,
- 15 R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxy-ethyl, Mercapto-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Arylalkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxy-carbonylmethyl, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Amino-propyl, Aminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methyl-

aminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann,

10

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

15

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylaminopropyl, tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann,

30



$R^2$ ,  $R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyloxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, Carboxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonyl- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Aryl-alkoxycarbonyl- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl,  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl,  $C_2$ - $C_8$ -Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptyl-methyl, Phenyl, Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

$R^1$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl  $C_2$ - $C_8$ -Alkenyl, insbesondere Allyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, insbesondere Phenylmethyl,

$R^2$ ,  $R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  
 insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl,  
 Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl,  
 5 sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl,  $C_2$ - $C_8$ - Alkenyl, insbesondere Vinyl,  
 Allyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-  
 $C_1$ - $C_4$ -alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder  
 mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert  
 sein kann,

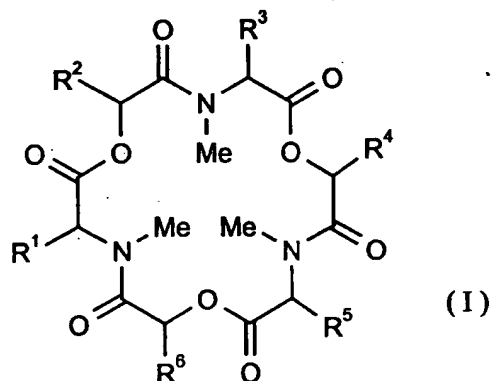
10

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung können alle Verbindungen der allgemeinen  
 Formel (I), die in optisch aktiven, stereoisomeren Formen oder als racemische Ge-  
 15 mische vorliegen können, verwendet werden. Vorzugsweise werden jedoch die optisch  
 aktiven, stereoisomeren Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erfin-  
 dungsgemäß verwendet.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) genannt, in  
 20 welcher

die Reste  $R^1$  bis  $R^6$  die folgende Bedeutung haben:

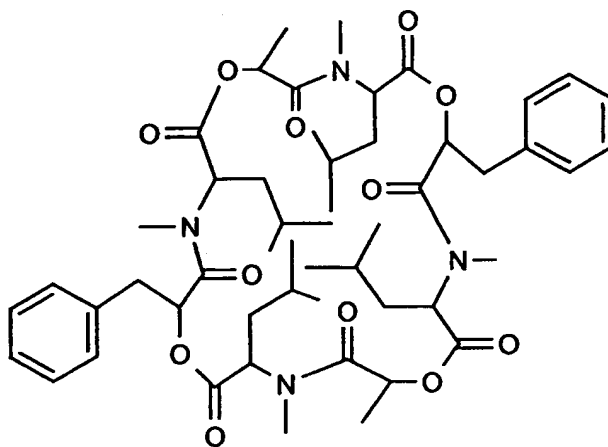


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-(CH <sub>2</sub> )-CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me

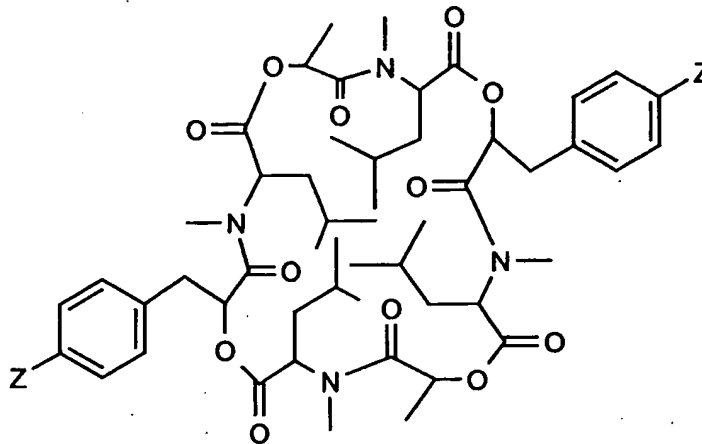
Me = Methyl; Phe = Phenyl

5 Weiterhin sei als Depsipeptid die aus EP-OS 382 173 bekannte Verbindung PF 1022 der folgenden Formel genannt:



10 Außerdem seien als Depsipeptide die aus der PCT-Anmeldung WO 93/19053 bekannten Verbindungen genannt.

Insbesondere seien aus WO 93/19053 die Verbindungen der folgenden Formel genannt:

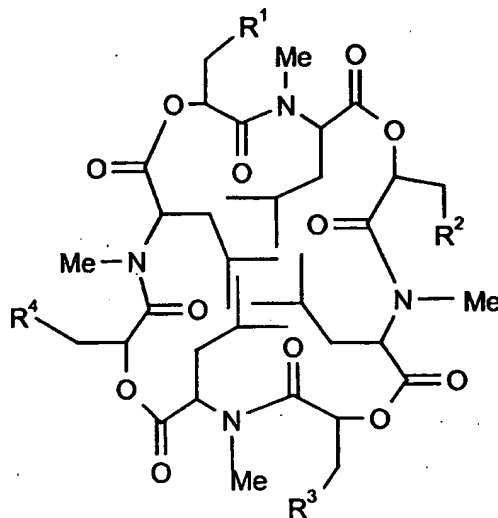


5 in welcher

Z für N-Morpholinyl, Amino, Mono- oder Dimethylamino steht.

Von diesen wiederum besonders bevorzugt ist das Bis-Morpholino-Derivat (Z =  
10 N-Morpholinyl).

Außerdem seien Verbindungen der folgenden Formel genannt:



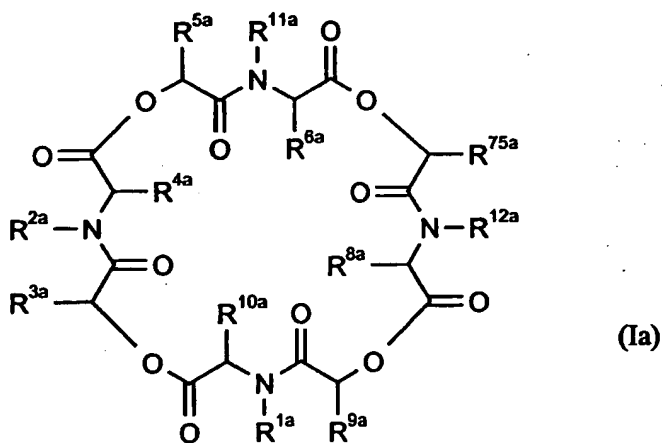
in welcher

$R^1, R^2, R^3, R^4$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder Aryl, insbesondere Phenyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy,  
 5  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy oder Halogen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind bekannt und können nach den in  
 EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408,  
 EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-  
 10 669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

Zu den cyclischen Depsipeptiden mit 24 Ringatomen zählen auch Verbindungen der  
 allgemeinen Formel (Ia)

15



in welcher

$R^{1a}, R^{2a}, R^{11a}$  und  $R^{12a}$  unabhängig voneinander für  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{1-8}$ -Halogenalkyl,  $C_{3-6}$ -  
 20 Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl stehen,

$R^{3a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{9a}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder geradkettiges oder  
 verzweigtes  $C_{1-8}$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,

Carboxy,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{COH}) \end{array}$ , Carboxamid,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{O}-\text{C}-\text{NH}_2) \end{array}$ , Imidazolyl, Indolyl,

Guanidino, -SH oder C<sub>1-4</sub>-Alkylthio substituiert sein kann und ferner für Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy substituiert sein können, steht,

5

R<sup>4a</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>10a</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges C<sub>1-5</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Carboxy, Carboxamid, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, SH oder C<sub>1-4</sub>-Alkylthio substituiert sein können, sowie für Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy substituiert sein können, stehen

10

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel (Ia) eingesetzt, in welcher

15

R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>11a</sup> und R<sup>12a</sup> unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-, s-, t-Butyl oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, sowie für Benzyl oder Phenylethyl stehen, die gegebenenfalls durch die bei Phenyl angegebenen Reste substituiert sein können;

20

R<sup>3a</sup> bis R<sup>10a</sup> die oben angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia), in welcher

25

R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>11a</sup> und R<sup>12a</sup> unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder n-, s-, t-Butyl stehen,

R<sup>3a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>9a</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-, s-, t-Butyl, die gegebenenfalls durch

30

C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, insbesondere Methylthio, Ethylthio substituiert sein können, ferner für Phenyl, Benzyl oder Phenethyl stehen, die gegebenenfalls durch Halogen insbesondere Chlor substituiert sein können.

5

R<sup>4a</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>10a</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Vinyl, Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl, Methylthio, Ethylthio substituiert sein können, sowie für Isopropyl, s-Butyl ferner für gegebenenfalls halogensubstituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl stehen.

10

Die Verbindungen der Formel (Ia) können ebenfalls nach den in EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

15

Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich bei günstiger Warmblüttoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so dass durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen insbesondere:

20

25

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphyllbothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diplogonoporus spp..

30



Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomus spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andrya spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp.,  
5 Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp..

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp..

10

Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp.,  
15 Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fiscoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis  
20 spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp..

25 Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..

Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyallocephalus spp., Cyathostomum spp., Cyathostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum  
30 spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp.,

- Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., protostrongylus spp., Neostrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostongylus spp.
- 5 Parelaphostongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp.
- 10 Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp., Heterakis spp.
- Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp.
- 15 Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp.
- 20 Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp.
- Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp.,
- 25 Macracanthorhynchus spp., Prosthenoorchis spp.
- Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten,
- 30 Enten, Strauße, Reptilien, Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

5

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Als Lösungsmittel kommen alle organischen Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol, Diethylenglykolmonoethylether, Dipropylenglykolmonomethylether, Benzylbenzoat, 10 Milchsäurebutylester, 1,2-Isopropylidenglycerin, Benzylalkohol und Propylenglykoldiacetat, bevorzugt Benzylbenzoat, Milchsäurebutylester, 1,2-Isopropylidenglycerin, Benzylalkohol und Propylenglykoldiacetat, besonders bevorzugt 1,2-Isopropylidenglycerin, Benzylalkohol und Propylenglykoldiacetat, einzeln oder als Gemische in Frage.

15

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische, in Mengen von 95 Gew.-% bis 50 Gew.-%, bevorzugt 95 Gew.-% bis 70 Gew.-% sowie besonders bevorzugt 95 Gew.-% bis 80 Gew.-%.

20

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Mittel, die mindestens 60 Gew.-% (bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Mittels), bevorzugt mindestens 65 Gew.-%, an 1,2-Isopropylidenglycerin enthalten. Besonders bevorzugt enthalten diese Mittel als weiteres Lösungsmittel Benzylalkohol in Anteilen bis zu 40 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%. Dabei werden die Anteile der Lösungsmittel selbstverständlich so gewählt, 25 dass sie sich mit dem Wirkstoff und den gegebenenfalls verwendeten Hilfsstoffen zu 100 Gew.-% ergänzen.

25

30

Es kann vorteilhaft sein, den erfindungsgemäßen Mitteln weitere in der Veterinärmedizin übliche Hilfsstoffe, wie z.B. Verdickungsmittel zuzufügen. Beispiele für Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate

(insbesondere Hydroxypropylcellulose), Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

5 Weiterhin können als Hilfsmittel Konservierungsstoffe, insbesondere Oxidationsstabilisatoren eingesetzt werden. Beispiele sind Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT) und Ascorbinsäure.

10 Die Wirkstoffe können in den erfindungsgemäßen Mitteln auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenyl-imidazothiazol, Benzimidazolcarbamate wie Febantel ferner Pyrantel, Praziquantel und Ivermectin.

15 Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe in Konzentrationen von 0,0001 - 25 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1-20 Gewichtsprozent.

Die Mittel werden durch Mischen der Komponenten in den entsprechenden Mengen in geeigneten Geräten hergestellt.

20 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen der erfindungsgemäßen Mischung von etwa 1 bis etwa 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bevorzugt sind 1 bis 10 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht.

25 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie einzuschränken.

**Beispiel 1**

5 Gew.-Teile Depsipeptid werden in 66,5 Gew.-Teilen Isopropylidenglycerin und 28,5 Gew.-Teilen Benzylalkohol unter Rühren gelöst. Es entsteht eine farblose klare Lösung.

**Beispiel 2**

5 Gew.-Teile Depsipeptid werden in 66,5 Gew.-Teilen Propylenglykoldiacetat und 28,5 Gew.-Teilen Benzylalkohol unter Rühren gelöst. Es entsteht eine farblose klare Lösung.

**Beispiel 3**

15 Zu einer Lösung aus Beispiel 1 werden zusätzlich 2 Gew.-Teile Hydroxypropylcellulose gelöst.

**Beispiel 4**

20 Die Lösungen aus Beispiel 1 oder 2 werden in einer Dosierung von 5 mg Depsipeptid pro kg Körpergewicht auf das Rückenfell der mit Parasiten infizierten Tiere gegeben. Nach zwei bis vier Tagen sind die Tiere parasitenfrei.

<b>Tier</b>	<b>Parasit</b>	<b>Wirkung</b>	<b>Anzahl behandelter Tiere</b>	<b>Anzahl von Parasiten befreiter Tiere</b>
2 Hunde	Toxocara canis	3 / 3	2	2
2 Katzen	Toxocara cati	3 / 3	2	2
2 Hunde	Ancylostoma caninum	3 / 3	2	2

**Beispiel 5**

Die Lösung aus Beispiel 3 wird in einer Dosierung von 5 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht mit *Cooperia oncophora* infizierten Rindern auf den Rücken aufgetragen.

- 5 Die Reduktion der Wurminfektion beträgt 99 %.

**Patentansprüche**

1. Mittel enthaltend cyclische Depsipeptide allein oder in Mischung mit anderen Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch enthalten und diese Mittel zur topischen Anwendung bei Tieren geeignet sind.
2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie 1,2-Isopropylidenglycerin enthalten.
3. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie 1,2-Isopropylidenglycerin und Benzylalkohol und/oder Propylenglykoldiacetat enthalten.
4. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Benzylalkohol und Propylenglykoldiacetat enthalten.
5. Verfahren zur Herstellung der Mittel gemäß Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoffe mit den Lösungsmitteln und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen vermischt.
6. Verwendung von Mitteln gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Bekämpfung von Endoparasiten.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/EP 01/01392

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/15 A61K47/22 A61K47/10 A61K47/14 A61P33/00  
A61K38/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 43 17 458 A (BAYER AG) 16 December 1993 (1993-12-16) cited in the application page 23, line 27 - line 46 claims 1,15-17	1-6
X	DE 43 17 432 A (BAYER AG) 1 December 1994 (1994-12-01) cited in the application page 13, line 40 - line 59 claims 23-25	1-6
X	DE 195 45 044 A (BAYER AG) 5 June 1997 (1997-06-05) page 2, line 5 - line 27 example 1	1,5,6
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2001

Date of mailing of the international search report

13/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/EP 01/01392

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 42125 A (JIMENO JOSE ;PHARMA MAR SA (ES); GOMEZ ANDRES (ES); RUFFLES GRAHAM) 26 August 1999 (1999-08-26) page 3, paragraph 3 examples -----	1,5
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199538 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1995-292942 XP002173011 & WO 95 21624 A (NIPPON KAYAKU KK), 17 August 1995 (1995-08-17) abstract -----	1,5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/EP 01/01392

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4317458 A	16-12-1993	AT 184598 T	15-10-1999
		AU 668571 B	09-05-1996
		AU 4323693 A	04-01-1994
		CZ 9403106 A	13-09-1995
		DE 59309786 D	21-10-1999
		DK 644883 T	03-04-2000
		WO 9325543 A	23-12-1993
		EP 0644883 A	29-03-1995
		ES 2137991 T	01-01-2000
		GR 3031659 T	29-02-2000
		HU 73417 A	29-07-1996
		JP 7508723 T	28-09-1995
		NZ 253119 A	25-06-1996
		SK 151594 A	09-08-1995
		US 5821222 A	13-10-1998
DE 4317432 A	01-12-1994	AU 679724 B	10-07-1997
		AU 6064194 A	01-12-1994
		CA 2124054 A	27-11-1994
		EP 0626376 A	30-11-1994
		JP 6340694 A	13-12-1994
		NZ 260570 A	26-01-1996
		US 5717063 A	10-02-1998
		ZA 9403639 A	27-01-1995
DE 19545044 A	05-06-1997	AU 7693696 A	27-06-1997
		BR 9611678 A	02-03-1999
		CN 1207673 A	10-02-1999
		WO 9720547 A	12-06-1997
		EP 0866690 A	30-09-1998
		HU 0000262 A	28-07-2000
		JP 2000502064 T	22-02-2000
WO 9942125 A	26-08-1999	AU 2538999 A	06-09-1999
		BR 9908088 A	31-10-2000
		EP 1054686 A	29-11-2000
WO 9521624 A	17-08-1995	JP 7267875 A	17-10-1995

PCT/EP 01/01392

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K38/15 A61K47/22 A61K47/10 A61K47/14 A61P33/00  
A61K38/12

TPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 43 17 458 A (BAYER AG) 16. Dezember 1993 (1993-12-16) in der Anmeldung erwähnt Seite 23, Zeile 27 - Zeile 46 Ansprüche 1,15-17 ---	1-6
X	DE 43 17 432 A (BAYER AG) 1. Dezember 1994 (1994-12-01) in der Anmeldung erwähnt Seite 13, Zeile 40 - Zeile 59 Ansprüche 23-25 ---	1-6
X	DE 195 45 044 A (BAYER AG) 5. Juni 1997 (1997-06-05) Seite 2, Zeile 5 - Zeile 27 Beispiel 1 ---	1,5,6

-/--

**X** Siehe Anhang Patentfamilie

**\*8\*** Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

13/08/2001

Epskamp, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 42125 A (JIMENO JOSE ; PHARMA MAR SA (ES); GOMEZ ANDRES (ES); RUFFLES GRAHAM) 26. August 1999 (1999-08-26) Seite 3, Absatz 3 Beispiele ---	1,5
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199538 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1995-292942 XP002173011 & WO 95 21624 A (NIPPON KAYAKU KK), 17. August 1995 (1995-08-17) Zusammenfassung -----	1,5

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01392

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4317458 A	16-12-1993	AT 184598 T	15-10-1999
		AU 668571 B	09-05-1996
		AU 4323693 A	04-01-1994
		CZ 9403106 A	13-09-1995
		DE 59309786 D	21-10-1999
		DK 644883 T	03-04-2000
		WO 9325543 A	23-12-1993
		EP 0644883 A	29-03-1995
		ES 2137991 T	01-01-2000
		GR 3031659 T	29-02-2000
		HU 73417 A	29-07-1996
		JP 7508723 T	28-09-1995
		NZ 253119 A	25-06-1996
		SK 151594 A	09-08-1995
		US 5821222 A	13-10-1998
DE 4317432 A	01-12-1994	AU 679724 B	10-07-1997
		AU 6064194 A	01-12-1994
		CA 2124054 A	27-11-1994
		EP 0626376 A	30-11-1994
		JP 6340694 A	13-12-1994
		NZ 260570 A	26-01-1996
		US 5717063 A	10-02-1998
		ZA 9403639 A	27-01-1995
DE 19545044 A	05-06-1997	AU 7693696 A	27-06-1997
		BR 9611678 A	02-03-1999
		CN 1207673 A	10-02-1999
		WO 9720547 A	12-06-1997
		EP 0866690 A	30-09-1998
		HU 0000262 A	28-07-2000
		JP 2000502064 T	22-02-2000
WO 9942125 A	26-08-1999	AU 2538999 A	06-09-1999
		BR 9908088 A	31-10-2000
		EP 1054686 A	29-11-2000
WO 9521624 A	17-08-1995	JP 7267875 A	17-10-1995